

要 約

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	小 林 奈 奈
主 論 文 題 名 CD44 variant inhibits insulin secretion in pancreatic β cells by attenuating LAT1-mediated amino acid uptake (CD44バリエーションはLAT1を介したアミノ酸取り込みを抑制することにより膵島 β 細胞からのインスリン分泌を阻害する)				
(内 容 の 要 旨) CD44はヒトの活性化リンパ球に発現する分子として同定され、その後様々な臓器に発現していることが分かり、ヒアルロン酸など細胞外マトリクスと接着して、細胞の移動や接着に関与すると考えられてきた。また、CD44にはmRNAの可変スプライスに基づく多くのバリエーションフォーム (CD44v) が存在し、癌細胞ではCD44vが高く発現していることが知られ、癌特異的な治療標的として注目されている。近年、CD44vが癌細胞においてシステインの輸送体xCTを制御し細胞内の酸化還元状態を制御することが見出されたが、正常細胞でCD44vを発現している細胞はあるのか、またそれらはどのような機能を営んでいるのかは明らかではない。本研究は、マウス正常組織におけるCD44発現を調べ、その機能について解析することを目的として行った。まずマウスの各種正常組織におけるCD44発現について組織免疫染色により解析し、膵島 β 細胞特異的にpanCD44およびCD44vが発現していることを明らかにした。この膵島特異的なCD44v発現は糖尿病モデルマウスの膵島では野生型マウスの膵島と比較して発現量が高いことが示された。CD44vの膵島特異的な発現とインスリン分泌制御の関係について検討するため、マウス膵 β 細胞由来細胞株で糖応答性インスリン分泌能を有するMin6細胞を用いて解析を行った。マウス膵島同様にMin6細胞においてもCD44vが高発現しており、RNAiによってCD44をノックダウンしたところインスリン分泌および細胞内インスリン含有量が増加した。CD44vのインスリン分泌・合成、代謝における機能的役割を明らかにするためメタボローム解析を行ったところ、CD44ノックダウンMin6細胞ではコントロール細胞と比較して複数の細胞内アミノ酸含有量の有意な増加を認めた。これら増加したアミノ酸は、インスリン鎖の合成に必要なアミノ酸であり、L型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) によって細胞内に取り込まれるアミノ酸であることを見出した。さらに、LAT1阻害剤の添加で濃度依存的にインスリン分泌・合成が低下することが確認され、LAT1を通過するアミノ酸がインスリン分泌・合成を制御していることが明らかになった。CD44ノックダウンMin6細胞におけるインスリン分泌・合成の増加はLAT1阻害剤の添加により打ち消された。また、Min6細胞にLAT1過剰発現させるとインスリン分泌は増加した。更にCD44vが高発現している糖尿病モデルマウス膵島では野生型と比較してLAT1およびプロインスリン発現量の低下を認めた。 以上の結果より、膵島 β 細胞ではCD44vがLAT1を介したアミノ酸取り込みを抑制することによりインスリン産生と分泌が抑制されるというメカニズムが働いている可能性が示された。				